

Aus der Universitätskinderklinik Zürich

Direktor: Prof. Dr. G. Fanconi

Beitrag zur Penicillintherapie
der
Pneumokokken-Meningitis
im Kindesalter

★

INAUGURAL-DISSERTATION

*zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich*

vorgelegt von

HERBERT PICHLER

von Wien (Österreich)

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. G. Fanconi

Zürich 1947



Neben der epidemischen Meningokokken- und der Pfeiffer-Meningitis ist die häufigste Form der eitrigen Hirnhautentzündung im Kindesalter die Pneumokokken-Meningitis (Pn.-M.). Die eitrige Meningitis entsteht selten primär, meist fortgeleitet oder metastatisch. Die Erreger gelangen entweder per continuitatem an die Meningen, z. B. bei Schädelfrakturen, oder hämatogen-metastatisch, z. B. in den Fällen, in denen die Meningitis Teilerscheinung einer bakteriellen Sepsis ist; ferner auch da, wo sie sich an eine Pneumonie anschließt, ihr vorangeht oder sie begleitet. Die Pn.-M. als Nachbarreaktion erfolgt oft auf dem Wege der Lymphbahnen, so besonders bei Otitis media und bei Rhinitis durch die Siebbeinplatte; eitriger Schnupfen geht bei Säuglingen dann der Meningitis voraus und in diesen Fällen lassen sich Erkältungskrankheiten (Schnupfen, Husten) in der Familie oder Umgebung des Patienten nachweisen. Zweifellos sind die beim Erwachsenen in der Nasenrachenhöhle vorhandenen „saprophytären“ Pneumokokken für den anergischen Säugling ungleich gefährlicher.

Von 1911 bis heute kamen im Kinderspital Zürich 101 Fälle von Pn.-M. zur Aufnahme. In den letzten beiden Jahren ist eine merkliche Zunahme der Erkrankungen festzustellen (Abb. 1); jedoch dürfte eine gewisse Erklärung darin zu geben sein, daß bei mancher früher nicht weiter differenzierbaren bakterienarmen purulenten Meningitis heute der Pneumokokkennachweis gelingt.

Zum Unterschied zur Pfeiffer-Meningitis, die das erste und das zweite Lebensjahr bevorzugt, ist die Pn.-M. hauptsächlich eine Erkrankung des Säuglingsalters (über 70 %, siehe Abb. 2). Beim Säugling sind die verhältnismäßig großen Meningen ein Prädispositionsort der Infektion. Konstitutionell abnorme Säuglinge, z. B. solche mit leichtem Hydrocephalus, aber auch ernährungsgestörte Säuglinge fallen dieser Erkrankung leicht zum Opfer; nicht selten findet sich als Nebenbefund eine Rachitis.

Jahreszeitlich verteilt sich die Krankheit auf alle Kalendermonate, die kühlere Jahreszeit ist bevorzugt, deutlicher Frühljahrs gipfel (März =

Katarrhmonat). Das männliche Geschlecht wird bedeutend häufiger befallen, und zwar im Durchschnitt etwas mehr als doppelt so häufig als das weibliche (71 ♂ : 30 ♀). In den letzten beiden Jahren waren unter 16 Fällen nur 2 Mädchen. *Neugeborenen-Pn.-M.*, sehr selten und nur vereinzelt in der Literatur beschrieben, hatten wir im Jahre 1940 ebenfalls einen Fall. Es handelte sich um einen 8 Tage alten moribund eingelieferten Knaben, der nach 11 Stunden starb. Die M. war von einer Pneumonie (Mekoniumaspiration) ausgegangen.

Pathologisch-anatomisch bevorzugt die Pn.-M. in der Regel die Hirnkonvexität. Regelmäßig sind die obersten Hirnpartien in den Prozeß einbezogen, daher beherrscht die schwere Benommenheit das Krankheitsbild. Die otogenen Formen bleiben manchmal auf die Basis beschränkt. Je nachdem manifestieren sie klinisch Rindensymptome (ton. klon. Zuckungen) oder die üblichen Basissymptome (Augenmuskellähmungen, Facialispause, Anisokorie usw.). Von Bedeutung für die Therapie ist die Stirnhirnregion, denn sie dürfte in vielen Fällen für Rezidive verantwortlich zu machen sein. Darüber wird noch später zu sprechen sein.

Klinisch ist der *Verlauf* der Krankheit in der Regel stürmisch. Sie setzt akut mit hohem Fieber ein und führt in wenigen Tagen zum Tode. Subakute Verlaufsformen kommen vereinzelt vor.

Die Häufigkeit der einzelnen *Pneumokokken-Typen* veranschaulicht Abb. 3 an den 39 Fällen seit 1938. Es sind die primären oder kryptogenen und die sekundären, nachweisbar fortgeleiteten Meningitiden zu unterscheiden. Bei den letzteren deckt sich der im Liquor gefundene Typ ausnahmslos mit dem des Ausgangsherdes. Auffallend ist die Häufigkeit des Typs 1 und des Typs 14 in unserem Material. Dies wurde kurz untersucht. Aus den großen Pneumonie-Statistiken der Erwachsenen geht der zahlenmäßig überragende Anteil des Pneumokokkentyps 1 beim Zustandekommen der lobären Pneumonie hervor (Hegglin u. a.). In unseren 5 Fällen mit Typ 1 war keine Pneumonie nachzuweisen, nur in einem Fall eine Bronchitis. Der Typ 1 wie auch Typ 3,

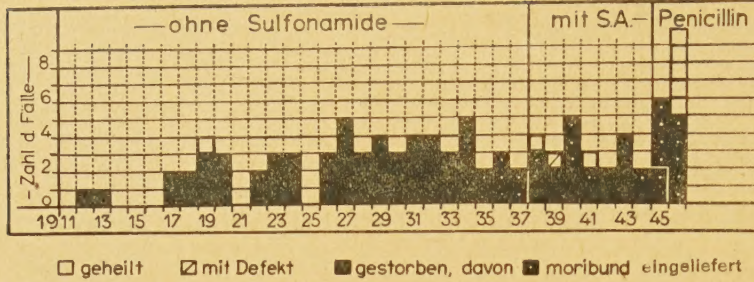


Abb. 1: Zusammenstellung der seit 1911 aufgenommenen 101 Fälle.

Mit S. A. = 3 Heilungen auf 25 Fälle (1 Defektheilung).

Ohne S. A. = 1 Heilung auf 62 Fälle.

Mit P. = 5 Heilungen auf 14 Fälle.

Der therapeutische Fortschritt ist deutlich zu sehen. Man beachte die Häufung der Pn.-M. in den beiden letzten Jahren.

Typ 7 und Typ 8 sind bei der lobären Pneumonie des Erwachsenen vorherrschend, während bei der Broncho-Pneumonie alle Typen ungefähr gleichmäßig gefunden werden. Abgesehen vom ersten Trimenon (Wiskott) ist die typische Pneumonie des Säuglingsalters eben eine Bronchopneumonie. Nur in einem Drittel unserer Fälle ist sie als Fokus der Pn.-M. anzusehen.

Die Frage der Virulenz der einzelnen Typen ist schwierig zu beurteilen und von vielen Faktoren abhängig. Die Virulenz des Mikro- und die Abwehrlage des Makroorganismus bestimmen Entstehung und klinischen Verlauf. Die wesentliche Rolle spielt weniger der Typ und die Virulenz des Pneumokokkus als vielmehr die Reaktionslage des Makroorganismus (Rosenow u. a.). Immerhin hatten wir bei Typ 1 und 3 den Eindruck einer auffallend starken Virulenz.

Abb. 1: Unser Material verteilt sich auf 62 Fälle ohne Sulfonamide (S. A.) der Jahre 1911 bis 1937 (davon 1 Heilung), 25 Fälle mit S. A. der Jahre 1938 bis 1945 (davon 3 Heilungen) und 14 Fälle mit kombinierter S. A.-Penicillintherapie von 1945/1946 (davon 5 Heilungen). Der große Fortschritt in der Therapie ist klar ersichtlich. Je jünger das Kind, desto schlechter ist die Prognose. Bis zum Jahre 1946 sind alle unsere an Pn.-M. erkrankten Säuglinge gestorben. Die 3 mit S. A. geretteten Kinder standen im Schulkindesalter und dabei konnte in keinem Fall ein Rezidiv verhindert werden. Hingegen befinden sich unter den 5 durch Penicillin (P.) bewirkten Heilungen auch 2 Kleinkinder und sogar 2 Säuglinge (Abb. 2).

Die Prognose war vor Einführung der S. A. infaust, die Letalität fast 100%, der Verlauf wenig beeinflussbar. 75% der Fälle starben innerhalb der ersten Woche. Zufällige Heilungen waren seltene Ausnahmen, teilweise blieben dauernde Schädigungen zurück (Taubheit, Blindheit, psych. Störungen). Bei den gelegentlichen Heilungen der Literatur wurde keine besondere Behandlung angewendet. Auch die Wirkung spezifischer Sera war nicht überzeugend. Immerhin sind vereinzelte gerettete Fälle bei Erwachsenen beschrieben (Hall, Uhr, Ravenil u. a.). Unsere einzige Heilung fällt in das Jahr 1919 und wurde von Schultheß publiziert. Sie sei kurz angeführt:

Der 5jährige Knabe F. H. erkrankte im Anschluß an eine Nasenoperation (Nasenscheidewandzyste) an einer Pn.-M. Schleicher Beginn, subakuter Verlauf, Spitaleintritt erst 3 Wochen nach der Operation. Lumbalpunktion: milchigtrüber Liquor, 3400 Zellen; im Ausstrich keine Keime nachweisbar. Kulturell: Pneumokokken. Die Therapie bestand in großen Dosen Urotropin und Lumbalpunktionen. Nach 5 Wochen wird Patient vollkommen beschwerdefrei entlassen. Es schien sich um einen wenig virulenten Stamm gehandelt zu haben.

Kontrolle 1 Jahr später (1920): Patient ist vollständig geheilt. Von Interesse ist, daß die Zyste wieder nachgewachsen ist und auf der Rhinologischen Klinik nach genauer Untersuchung als Meningocele verifiziert wird.

Mit Einführung der S. A. besserten sich die Heilungsaussichten, jedoch leider nicht in dem durchschlagenden Maße wie bei der Meningokokken-Meningitis. In den Jahren 1938, 1939 und 1941 konnte nur je eine Heilung erzielt werden. Es handelte sich um sekundäre (rhinogene, otogene) Meningitiden im höheren Kindesalter:

Altersverteilung unserer Fälle von Pneumokokken-Meningitis 1938-1946

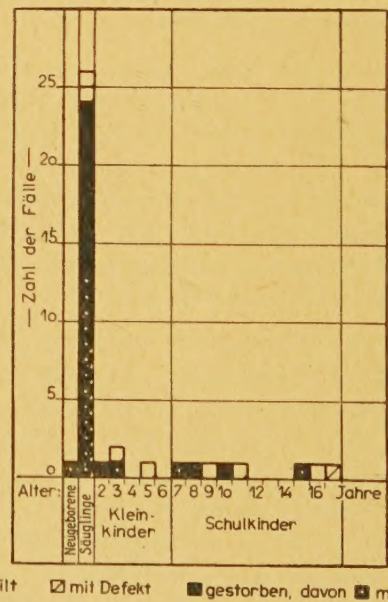


Abb. 2: Das Säuglingsalter ist weitaus am häufigsten befallen und hat die schlechteste Prognose. Mit S. A. wurden nur die ersten 2 Säuglingsheilungen am Kinderspital Zürich. (Die mit P. behandelten Fälle werden mit einem Dreieck im rechten unteren Quadrant bezeichnet.)

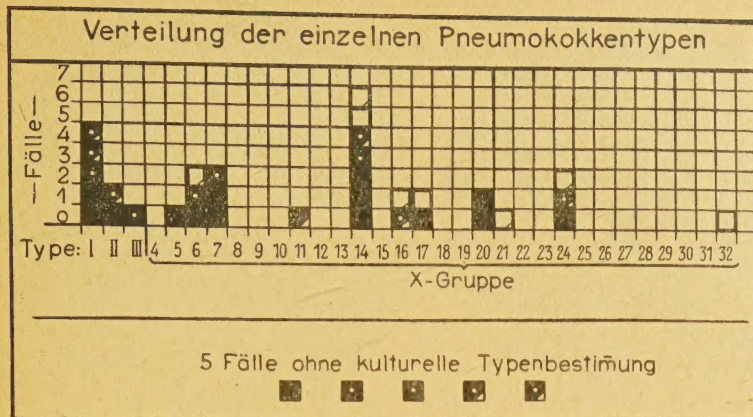


Abb. 3 veranschaulicht die Verteilung der einzelnen Pneumokokkentypen. Auffallend ist die Häufigkeit von Typ 1 und 14. Alle Fälle der Typen 1, 2 und 3 sind gestorben. Heilungen finden sich nur in der X-Gruppe.

J.N. 9601/1938. H. Walter, 15⁹/₁₂ Jahre. Pn.-M. (Typ 17) bei Sinusitis frontalis, ethmoidalis und sphenoidalis purulenta. Liquor: trüb, 5200 Zellen, fast alles Neutrophile. Am 2. Tag operative Eröffnung der Stirnhöhlen, Siebbeinzellen und Keilbeinhöhle, Ausräumung des fötiden Eiters. Liquorfistel, die durch 4 Wochen fließt. Am 12. Krankheits-tag im Liquor noch 12.000 Zellen, aber erstmals steril. Therapie: wiederholte Transfusionen. Sulfanilamid in Tagesdosen von 0,1/1 kg p. o. und bis 30 ccm 1% intralumbal. Nach 5 Wochen (am 14. 4. 38) geheilt entlassen. Auch Lokalbefund an der Nase o. B.

J.N. 1910/1939. Derselbe Patient 16¹¹/₁₂ Jahre, 57 kg, rezidivierende Pn.-M. (Typ 32) bei Sinusitis frontalis purulenta. Nach Spitalsentlassung wiederholt Schwellungen im Bereich der Operationsnarbe, die dann jeweils nach einigen Tagen zur Entleerung von Eiter führten, zum letzten Male im Herbst 1938 aufgetreten. Am 22. 4. 1939 Wiederaufnahme mit akuter Meningitis. Revision der alten Operationsnarbe: Die Kommunikation zwischen den Stirn- und Nasenhöhlen ist vollständig obliteriert. Neuerliche Ausräumung. Die weitere Behandlung bestand in Lumbalpunktionen, S. A. (i. l. 1% — 30 ccm und Protosil bis 6,0 täglich i. m. und p. o.). Bluttransfusionen. Rasches Zurückgehen der Symptome, nach 3 Wochen Auftreten einer Spondylitis pneumococcica lumbalis II/III. Ausgang in Defektheilung (Ankylose zwischen L. II und L. III.)

Im Jahre 1940 starben alle 5 Fälle, wovon 3 moribund eingeliefert wurden.

J.N. 6104/1941. W. René, 8⁸/₁₂ Jahre. Gewicht 25 kg. Pn.-M. Typ 14 bei Ot. med. sin. Rezidiv. — Am 29. 1. 1941 als akute Meningitis eingewiesen. Lumbalpunktionen. Liquor trüb 7400, meist segmentkernige Zellen und massenhaft Pneumokokken (Typ 14). Therapie: Cibazol (bis 0,2/1 kg) und p. o. (bis 0,2/1 kg) und Sulfanilamid i. l., Bluttransfusionen. Langsame Besserung. Am 16. 2. deutliches Rezidiv. Liquor: wieder 1136 Zellen, davon 1040 segmentkernige. Neuerliche Cibazolmedikation. Am 22. 2. Cibazol ab. Dagenan in Tagesdosen bis 0,12/1 kg. Allmähliche Heilung. Am 2. 4. 1941 Entlassung. Status o. B. S. A. total 90,0 g. (41,0 Cibazol, 49,0 Dagenan) an 31 Tagen. Dem Rezidiv waren 4 S. A. freie Tage vorangegangen: Wichtigkeit der langdauernden Nachbehandlung! Der Wechsel des Präparates in der 2. Hälfte der Erkrankung war von Vorteil.

Die Unterdosierung der S. A. im akuten Stadium der Meningitis in diesen Jahren ist offenkundig. Man ging über die Normaldosis (0,1 g/1 kg pro die) nicht wesentlich hinaus. In den folgenden Jahren 1942 bis 1945 steigerte man diese Dosis auf das Vier- bis Fünffache und höher und hoffte, damit eine genügend hohe Konzentration im Blut und Liquor zu

erzielen, um ein weiteres Keimwachstum erfolgreich zu hemmen. Aber leider erfüllte diese Therapie — im Gegensatz zu den Erfolgen bei Influenzabazillen-Meningitis (Gasser) — durchaus nicht die in sie gesetzten Erwartungen und die Resultate waren mehr als enttäuschend. Bei Erwachsenen waren aber die Resultate teilweise sehr viel günstiger (Hewell, Mitchell u. a.). Vom Jahre 1942 bis 1945 sind sämtliche 10 im Kinderspital Zürich mit S. A. behandelten Fälle gestorben. Es handelte sich bei diesen um 8 Säuglinge und 2 Kinder zu 7 und 3 Jahren. Letzteres und 1 Säugling wurden bereits moribund eingeliefert. — Auch andere Pädiater machten die gleichen enttäuschenden Erfahrungen.

Leider mußte man infolge Schädigungen die intralumbale S. A.-Therapie wieder verlassen, obwohl man die Wichtigkeit der lokalen Sterilisierung des Liquors als eines zusätzlichen Brutraumes klar erkannt hatte. Doch ging durch die S. A.-Behandlung die Pneumonie als Fokus einer Pn.-M. merklich zurück. Eigenartig war aber die Erfahrung, daß nach einer erfolgreich mit S. A. behandelten Pneumonie der Säugling später doch noch einer Pn.-M. erliegen kann (Glanzmann, eigene Beobachtung).

Zusammenfassend kann also festgestellt werden, daß die nur bakteriostatische Wirkung der S. A. auch in höchster Dosierung nicht ausreichte und es noch der vornehmlich bakteriziden Wirkung des Penicillins bedurfte, um zu eindrucksvollen Erfolgen zu gelangen.

Die Penicillintherapie

Die kombinierte S. A.-P.-Therapie stützt sich auf umfangreiche Untersuchungen in vitro und in vivo. Zwischen P. und S. A. besteht ein Synergismus (Schnitzer) und nach den klinischen Erfahrungen erzielt die Kombination beider wahrscheinlich einen optimalen Effekt (Löffler). Der Angriffspunkt ist offensichtlich ein verschiedener. So kann in der Regel ein S. A.-resistenter Stamm P.-sensibel sein und ein P.-resistenter Stamm S. A.-sensibel. McKee und Rake fanden, daß die Virulenz des Pneumokokkus

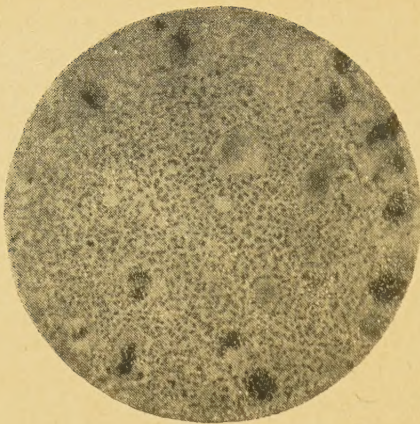


Abb. 4

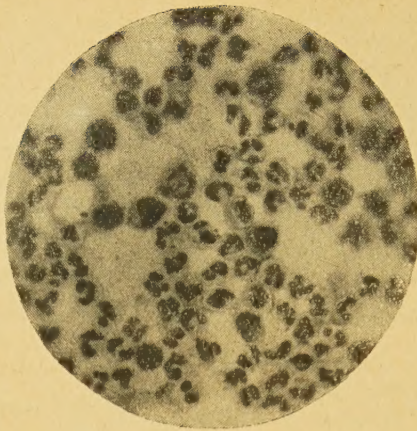


Abb. 5

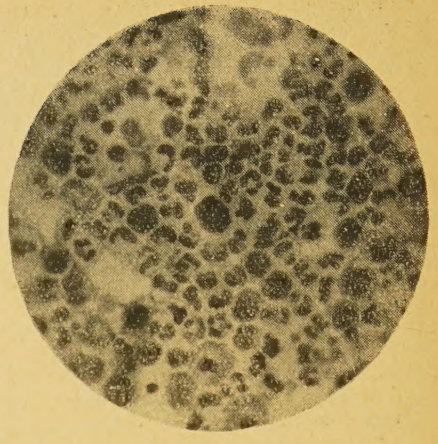


Abb. 6

Die Abb. 4, 5 und 6 (Fall 14) demonstrieren die schlagartige Wirkung des i. l. eingeführten P.

Abb. 4: Liquorausstrich mit massenhaften Pneumokokken.

Abb. 5: Liquorausstrich 6 Stunden nach i. l. Verabreichung von 10.000 E. Penicillin. Starke leukozytäre Reaktion mit fast vollständigem Verschwinden der Erreger.

Abb. 6: Liquorausstrich weitere 6 Stunden später. Keine Erreger mehr nachweisbar!

für Mäuse abnahm, wie die Resistenz zunahm. Es ist auch zu bedenken, daß die einzelnen Pneumokokkenstämme eine verschiedene P.-Empfindlichkeit zeigen und der gleiche Stamm unter verschiedenen Bedingungen anders reagieren kann. Die erforderliche Konzentration im Blut soll etwa 0,1 O.E. pro ccm erreichen. Heilmann hat festgestellt, daß zur Verhinderung des Wachstums von Pneumokokken 0,084 O.E. im ccm notwendig sind.

Die Wirkungsweise des P. hat man sich nach Levaditi so vorzustellen, daß das P. seine bakterizide Wirkung (Auflösung der Mikroben durch direkten Angriff auf die Mikrobenoberfläche und Zerreiß der Membran) nur im Teilungsstadium der Keime entfaltet, während es in der Zwischenzeit nur bakteriostatisch wirkt. Die wenigen persistierenden Keime zeigen ein Weiterbestehen des Atmungsvermögens und eine Volumenvermehrung, können sich in vitro wieder erholen, fallen in vivo aber schließlich der Phagozytose anheim. Zum Verständnis von manchen Rückfällen ohne genügend lange Nachdosierung ist dies wichtig.

Vor allem aber zeigt die *intralumbale P.-Applikation* eine schlagartige vernichtende Wirkung auf die Pneumokokken. So sind auch massenhafte Keime schon nach wenigen Stunden im direkten Liquorausstrich verschwunden und phagozytiert (siehe Abb. 4, 5, 6). Kulturell bleiben aber die Pneumokokken noch einige Tage nachweisbar. — Normalerweise passiert parenteral verabreichtes P. die Blut-Liquorschranke nur ungenügend, jedoch scheinen die entzündeten Meningen für P. besser durchgängig zu sein als die nicht lädierten Hirnhäute (Rammelkamp und Keefer). Jedenfalls ließ sich in einem Einzelfall von Glanzmann durch hohe i. m. Gaben allein innerhalb 24 Stunden Bazillenfreiheit des Liquors erreichen.

Von ganz wesentlicher Bedeutung ist der Zeitpunkt des Einsetzens der Therapie. Rechtzeitiges Eingreifen mit hohen Dosen ist die Bedingung des Erfolges. Von unseren 14 mit P. behandelten Fällen wurden 9 bereits in mehr oder weniger hoffnungslosem Zustand eingeliefert und sind alle, großenteils in den ersten 12 Stunden, gestorben. Es ergibt sich die Forderung nach möglichst frühgestellter Diagnose. Die Fälle von Meningitisverdacht sollen nicht lange erst anbehandelt und verschleppt, sondern sofort hospitalisiert werden. Im Spital kann dann durch direkten Liquorausstrich oder kulturellen Erregernachweis die Diagnose sichergestellt und gleich mit einer massiven Therapie eingegriffen werden.

Besprechung der moribunden Fälle:

Fall Nr. 1:

J. N. 7765/45, O. Gottfried, 2 Monate, 4,5 kg, Typ 11. S. A. 0,3 g/1 kg Körpergewicht, Penicillin 2×5000 E. i. l., 9000 E/1 kg Körpergewicht i. m.; total 10.000 i. l. + 40.000 i. m. = 50.000 E. Pharyngitis. Erhielt von der Mutter überdosiert Treupeltableten. Toxische Atemschwäche. Bei Eintritt bewußtlos, zyanotisch. Keine Resistenz (Leukopenie, starke Linksverschiebung, hohe Senkung). Exitus nach 30 Stunden Spitalsaufenthalt.

Fall Nr. 2:

J. N. 8448/45, B. Werner, 1 Jahr, 9,5 kg, Typ 1. S. A. 0,35 g/1 kg; Penicillin 2×5000 E. i. l. (Verdünnung 1:1000) total 10.000 E. i. l. Bei Aufnahme komatös. Liquor: trübe, nur 64 Zellen, massenhaft Pneumokokken (Typ 1!). Nach 5 Stunden vorübergehend Sensorium frei. Nach weiteren 3 Stunden Rückfall ins Koma. Krämpfe. Exitus nach 10 Stunden Spitalsaufenthalt.

Fall Nr. 3:

J. N. 8481/45, Sp. Eduard, 6 Monate, 7 kg, Typ 1. S. A. 0,5 g/1 kg; Penicillin 5000 E. i. l., 10.000 E. i. l. total 15.000 E. i. l. — Einweisungsdiagnose: Pneumonie.

Bei der Aufnahme bewußtlos, zyanotisch (Krämpfe verschlechtern die Prognose)! Liquor: vollkommen trübe, 968 Zellen, massenhaft Pneumokokken Typ 1. Kreislaufschwäche, darniederliegende Abwehr (extreme Linksverschiebung, keine Leukozytose). Scheinbar vorübergehende Besserung, dann rascher Verfall. Exitus nach 6 Stunden. Autopsie: Ausgedehnteste Konvexitäts- und Basalmeningitis.

Fall Nr. 4:

J. N. 8783/45, G. Paul, 3½ Monate, 4,5 kg, Typ 14. S. A. 0,5 g/1 kg; Penicillin 15.000 E. i. l., 4000 E. intrazisternal, total 19.000 E. endolumbal. — Nebenfund: Rachitis (Frühgeburt). Atypischer, subakuter Verlauf. Eine Woche Fieber und Krämpfe zu Hause, mit Cibacol anbehandelt. Beim Eintritt Zustand scheinbar nicht bedrohlich, Sensorium frei, Fontanelle gespannt, Muskeltonus enorm vermehrt, Sehnenreflexe gesteigert. Liquor: 1808 Zellen, Ausstrich negativ, Kultur: Pneumokokken, Typ 14. — Trotz Therapie Verschlechterung des Zustandes von Stunde zu Stunde. Pat. wurde komatös, bekam ton. klon. Krämpfe, die bis zum Exitus nicht mehr aufhörten (nach 13 Stunden Spitalsaufenthalt). Autopsie: Wenig imponierender Meningitisbefund.

Fall Nr. 5:

J. N. 9064/46, G. Rolf, 8 Monate, ?? kg, Typ ?? . S. A. 0,15/1 kg; Penicillin 25.000 E. i. l., 5000 E. i. l., total 30.000 E. i. l. — Meningitis ausgegangen von eitrigem Ethmoiditis. In hoffnungslosem Zustand eingeliefert. Es ließen sich immer nur wenige Tropfen Liquors gewinnen, daher Verdacht einer Okklusion im Liquorsystem. Klinisch Zeichen von Hirndruck. Plötzlicher Exitus nach 8 Stunden. Autopsie: 4. Ventrikel verschlossen durch Gerinnselbildung, Hydrocephalus internus, Leptomeninx in der Gegend beider Stirnlappen schwer vereitert.

Fall Nr. 6:

J. N. 9150/46, W. Eugen, 6 Monate, 6,0 kg, Typ 16. S. A. 0,25/1 kg; Penicillin 5000 E. i. m., total 5000 E. i. m. — Bei Einweisung schwerster Meningismus, vollständige Bewußtlosigkeit. Meningitis von bds. eitrigem Otitis ausgegangen. Keine Resistenz. Im Liquor massenhaft Pneumokokken, 460 Zellen. Außerdem bestand eine schwere Nephrose mit allgemeinen Ödemen. Exitus nach 3 Stunden.

Fall Nr. 7:

J. N. 9231/46, N. Hans, 3½ Monate, 5 kg, Typ 2. S. A. 0,6/1 kg; Penicillin 8000 E., 10.000 E., 1000 E., 10.000 E., 5000 E., 10.000 E., 5000 E. i. l., subokzipital, subarachnoidal, intraventrikular; 4000 E./1 kg i. m. Total 54.000 E. endolumbal + 20.000 E. i. m. = 74.000 E. — Katarrhalische Otitis media, eitriges Rhinitis und Tracheobronchitis. Mit Diacil anbehandelt. Meningitis 4 Tage zu Hause behandelt. Bei Eintritt vollkommen komatös. Im Liquor Reinkultur von Pneumokokken Typ 2! Enorm verminderte Resistenz des Makroorganismus. Unaufhaltsamer letaler Ausgang, Exitus nach 28 Stunden.

Fall Nr. 8:

J. N. 9619/46, G. Margrit, 4 Monate, ?? kg, Typ ?? . S. A. 0,6/1 kg; Penicillin 10.000 E., 10.000 E., 5000 E. i. l., 70.000 E. i. v., i. m. (14.000 E./1 kg), total 25.000 E. endolumbal + 70.000 E. parenteral = 95.000 E. — Nebenfund: Rachitis. Bei Eintritt verfallen, bewußtlos, hie und da tonische Krämpfe. Lumbalpunktionen: Druck erhöht, Zellzahl 9600, massenhaft Pneumokokken. Vorübergehende Erlangung des Bewußtseins, Rückfall ins Koma, heftige klon. Krämpfe. Exitus nach 16 Stunden Spitalsaufenthalt.

Epikrise:

Bei der Kürze der Zeit (alle Fälle starben innerhalb 30 Stunden) ist der P.-Effekt kaum zu beurteilen. Die einzige faßbare Wirkung war die Besserung des Liquorbefundes. Die Leukopenie, starke Linksverschiebung, die hohe Senkung, der Liquorbefund mit massenhaften Pneumokokken und niederen Zellzahlen oder Pneumokokken in Reinkultur zeigen die zu geringe oder fehlende Resistenz und Reaktionsfähigkeit des Organismus und die Schwere der Infektion. Trotz intensiver Stimulation, Dauerinfusion, Bluttransfusion und der angegebenen Dosierung war der letale Verlauf unaufhaltsam.

Auf eine wichtige, neue Feststellung sei hier hingewiesen. Drei der Fälle bekamen sehr hohe e. l. Dosierungen (über 25.000 E.), und zwar die Fälle Nr. 5, 7 und 8. Bei allen drei Fällen fanden sich bei der Sektion des Gehirns und Rückenmarks *Hämorrhagien*. Aus den Autopsiebefunden: Fall Nr. 5: „Pneumokokken-Meningitis, Empyem der unteren linken Siebbeinzellen. Hydrocephalus internus, punktförmige Blutung im verlängerten Rückenmark usw.“.

Fall Nr. 7: „Eitrig-hämorrhagische Pneumokokken-Meningitis. Mitbeteiligung des Ependyms. Kleine frische hämorrhagische Herde im Kortex usw.“.

Fall Nr. 8: „Leptomeningitis purulenta pneumococcica. Thrombose der Pialvenen der Stirnhirnregion rechts mit konsekutiver hämorrhagischer Nekrose und thrombotischen intergyralen Blutungen usw.“.

Nun sind Hämorrhagien bei Pneumokokken-Meningitis wohl selten, aber immerhin bekannt und beschrieben. In unserem Material scheinen in den Sektionsprotokollen vor der S. A.-Ära Hämorrhagien im Großhirn sehr selten auf (Horland). Bei systematischer Durchsicht der 20 Autopsiebefunde unserer mit S. A. behandelten Fälle (2 Sektionen wurden verweigert) finden sich überhaupt keine Hämorrhagien. Ebenso unter den übrigen mit P. behandelten Fällen. Bei Fall Nr. 5 ist darauf hinzuweisen, daß durch das Blutgerinnsel ein Verschuß des Ventrikelsystems vorlag, die Penicillinkonzentration im Rückenmarkskanal daher größer war. Bei Fall Nr. 7 äußerte sich der Pathologe entschieden dahin, daß es sich bei den symmetrischen ausgedehnten Blutungen an der Konvexität von Stirn- und Scheitellappen sicher um nichts Artefizielles handle, daß sie also nicht den Ventrikelpunktionen zur Last fallen.

Wir sind nicht überzeugt, daß all dies ein reiner Zufall ist — die Erklärung schiene zu bequem — so daß sich die Frage stellt, ob den hohen endolumbalen P.-Dosen eine Kausalität zukommt. Von Nebenwirkungen des P. ist bekannt, daß i. l. verabreichtes Penicillin eine leichte Pleozytose verursachen

kann. Auch das oft sofortige Auftreten leichter transitorischer Krämpfe sahen wir gelegentlich bestätigt. Unterstützt würde die aufgeworfene Frage durch die Arbeit eines amerikanischen Autors werden, die im Juni 1946 veröffentlicht wurde. Miller fand nämlich durch systematische Experimente an Hunden mit hohen Dosen intrazisternalen P., 1. Krämpfe als Reaktion auf i. z. P.-Gaben und 2. histologisch mehrere Beispiele von Hämorrhagien in der Hirnsubstanz mit multiplen kortikalen Infarkten bei einem Tier.

Im übrigen spielt — und dies ist bei der parenteralen (i. m., i. v.) Verabreichung entscheidend — weniger die Gesamtdosis eine Rolle als die Häufigkeit der Applikationen und die Größe der Einzeldosen. Im allgemeinen muß bei Säuglingen relativ höher dosiert werden als bei älteren Kindern. Parenteral ist die vierstündige Verabreichung das maximal zulässige Intervall und beim Abbau der P.-Dosis hat die Einzeldosis und nicht die Zahl der Einspritzungen reduziert zu werden.

Auf Grund im Kinderspital Zürich angestellter Untersuchungen glauben wir vermuten zu dürfen, daß im Kindesalter wahrscheinlich die *P.-Ausscheidung schneller* vor sich geht als beim Erwachsenen. Jedenfalls war nach einer einmaligen Gabe von 2000 E./1 kg Penicillin i. m. bei sechs Kindern in verschiedenem Alter in der 3. Stunde der erforderliche keimhemmende P.-Blutspiegel in allen sechs Fällen nicht mehr nachzuweisen. Da jedoch die Methode der Bestimmung der P.-Konzentration gewissen Fehlerquellen unterworfen ist (z. B. jeweils geringe Schwankungen in der Virulenz und P.-Sensibilität des als Test verwendeten Streptokokkenstammes), kann erst ein größeres Erfahrungsgut die Frage abklären.

Die Diskussion über den optimalen Effekt der P.-Dosierung ist auch bei der Pn.-M. noch in vielen Punkten offen. Ganz schematisch wird man nie vorgehen können.

Es sei nun an Hand der fünf Heilungen (Fälle Nr. 9—13) unser therapeutisches Vorgehen geschildert:

Fall Nr. 9:

J.N. 9522/46, B. Nelly, 4 Jahre 10 Monate, 14,5 kg, Typ 6. Frühere Krankheiten: Masern, Röteln, Pertussis. In der kalten Jahreszeit immer leichte Erkältungskrankheiten. Im Winter 1945/46 Gewichtsabnahme. Letzte 3 Wochen Schnupfen und Husten. Seit 5. 3. 46 Ohrenschmerzen mit hohem Fieber und zweimaliges Erbrechen. Verordnung von 4mal 1 Tablette Irgafen pro die. In der Nacht Kopfschmerzen. Gegen Morgen immer häufigeres Erbrechen, so daß die Medikation überhaupt nicht strikte durchgeführt werden kann. Einweisungsdiagnose: Otogene Meningitis.

7. 3. 46, 15 Uhr, Eintrittsstatus: Totenblasses, verfallen ausschendes Mädchen, hochgradig adynamisch. Das Sensorium ist getrübt, Pat. fixiert jedoch, reagiert auf Anruf und sehr heftig auf Stich, wehrt sich aus Leibeskräften gegen die Punktion. Otoskopisch o. B. Der Puls ist auffallend schlecht gefüllt und unregelmäßig. Lunge o. B. Meningitische Symptome deutlich ausgeprägt. Lumbalpunktion: Pandy ++++, Liquor trübe, Druck erhöht, Zellzahl 3061, davon 3029 Segmentierte. Im direk-

ten Ausstrich finden sich zahlreiche grampositive Diplokokken mit Kapsel. Später kulturell: Pneumokokkus Typ 6. Blutstatus: 24.300 Leukozyten, Differentialzählung: 10% Stab, 82,5% Seg., 2% Lympho., keine Eos., 5,5% Mono. Senkung 17/24 mm. Intensive Stimulation. Anschließend wird die intralumbale P.-Therapie begonnen, und zwar um 15.30 Uhr 5000 E. i. l. (Verdünnung 1:1000), um 18.30 Uhr 9000 E. i. zist., um 23 Uhr 10.000 E. i. l. Vierstündlich Diazil parenteral, bis 6,0 g pro die (0,41 g/1 kg). Ebenfalls vierstündlich je 5000 E. P. i. v. Anlegen einer Dauerinfusion um 17.45 Uhr. Wiederholte Bluttransfusionen in den nächsten Tagen.

Am 8. 3. ist die Nackensteifigkeit noch viel hochgradiger, Pat. liegt steif wie ein Brett da. Kernig und Lasegue angedeutet, keine path. Reflexe. Bewußtsein ziemlich verwirrt, mitunter aber Lächeln. Nachmittags deliriert Pat. ohne Unterlaß, ist nicht ansprechbar. Wehrt sich bei den Punktionen mit unbändiger Kraft. Um 18 Uhr neue Dauerinfusion. Häminerebrechen, so daß man eine Magenspülung vornimmt. Am 9. 3.: Andauern des Delirs. Liquor trübe, im Sediment keine Pneumokokken mehr nachweisbar. Am 10. 3. noch verwirrt. Reagiert auf Anruf durch Öffnen der Augen, der Blick geht ins Leere. Tagsüber ist die Pat. ziemlich ruhig, grimassiert zeitweise, abends stärkere motorische Unruhe, aber die Nackensteifigkeit ist zurückgegangen. Am 11. 3.: Das Sensorium ist vollkommen frei, die Nackensteifigkeit hat abgenommen. Kernig neg., Lasègne neg., Dermographismus +. 13. 3.: Der durch Lumbalpunktion gewonnene Liquor ist jedesmal viel trüber als der durch Zisternenpunktion erhaltene. Diazil jetzt peroral. Blutstatus: 8250 Leuko. mit 9,5% Eos. Am Tag darauf Auftreten eines Diazilexanthems (rubeoliformes Exanthem an beiden Knien, am Vorderarm volar und am Stamm ventral), weswegen das Mittel durch Elkosin in gleich hohen Dosen ersetzt wird. Ein sich ankündigendes Rezidiv (Anstieg der Liquorzellen auf 790 und mäßige neutrophile Leukozytose [siehe Abb. 7]) wird durch schlagartigen S. A.-Wechsel kupiert.

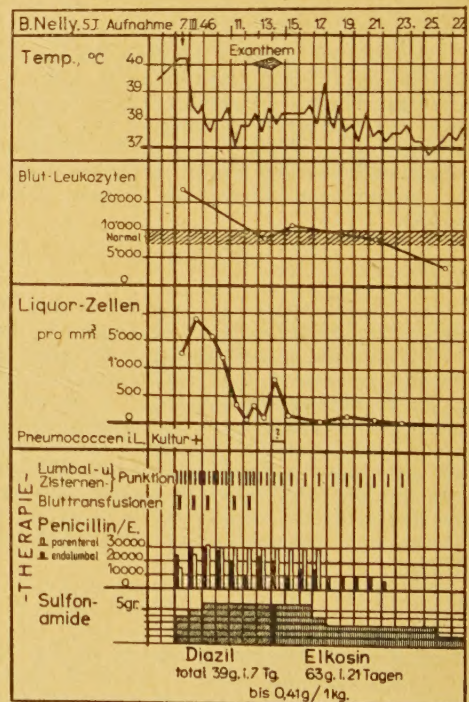
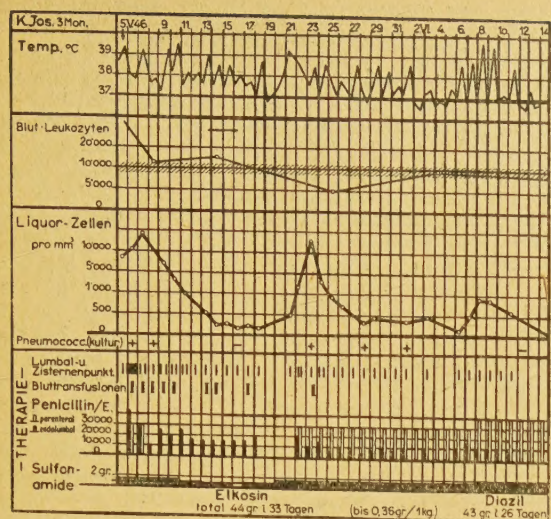


Abb. 7. Fall 9: Schwerste Pn.-M. (Typ 6) mit viertägiger Bewußtlosigkeit, aber ohne Krämpfe bei einem Kleinkind. Ein nach 7 Tagen sich ankündigendes Rezidiv wird durch schlagartigen S. A.-Wechsel (Umstellen auf Elkosin, in höchster Dosierung) kupiert, desgleichen verschwand sofort das aufgetretene Diazilexanthem.



22. 3.: Nach Verschwinden der meningealen Erscheinungen und Besserung des Allgemeinzustandes wird P. am 16. Tage des Spitalaufenthaltes abgesetzt. Günstiger weiterer Verlauf. Das Elkosin wird erst am 4. 4. abgesetzt, nachdem man die Dosierung allmählich stufenweise reduziert hatte.

Bei der Entlassung am 17. 4. ergibt die neurologische Untersuchung keinen path. Befund. Der Gang ist noch unsicher, es besteht eine gewisse Adynamie und Muskelhypotonie, psychisch eine Überängstlichkeit, die sich rasch bessert.

Epikrise:

Schwerste Pneumokokken-Meningitis mit viertägiger Bewußtlosigkeit, aber ohne Krämpfe, bei einem 4¾jährigen Mädchen. Geheilt durch eine Gesamtdosis von 575.000 E. P. (an 16 Tagen) und 92,9 g Sulfonamide während 28 Tagen. Endolumbale Tagesdosis zu Beginn bis 30.000 E., parenterale P.-Dosis ebenfalls bis 30.000 E. (= 2000 E./1 kg), im Durchschnitt 1950 E. pro kg. S. A.-Dosis bis 0,41 g/1 kg, im Durchschnitt 0,23 g/1 kg. Ein nach 7 Tagen auftretendes Diazilexanthem wird durch Wechsel auf Elkosin behoben, ebenfalls sichtlich gute Wirkung dieses S. A.-Wechsels auf ein sich ankündigendes Rezidiv. Im ganzen 29 Punktionen, davon 6 Zisternenpunktionen. Die gefährliche Kreislaufschwäche konnte wirkungsvoll bekämpft werden.

Fall Nr. 10:

J.N. 3957/46, B. Christian, 2 Jahre 9 Mt., 12,5 kg.
Typ 14. Normal entwickeltes, lebhaftes Kind. Anam-
nestisch keine schweren Krankheiten. Während des ganzen
Winters Husten und Katarrh. Am 2. 4. 46 plötzlich Bauch-
weh, kein Fieber. Bleibt am nächsten Tag im Bett, ißt
nichts, Müdigkeit. Am 4. 4. Fieber bis 39,2, schläft den

ganzen Tag, am Abend geht es etwas besser. Am 5. 4. morgens Hustenmedizin und Fieberzäpfchen. Im Laufe des Tages öfters Aufschreien; das Kind wird apathisch und beginnt manchmal die Augen zu verdrehen. Abends Einweisung.

Eintrittsbefund: Schwer krank aussehendes Kind mit hochrotem Gesicht, benommen, reagiert jedoch etwas auf Schmerz- und Lichtreize. Deutliche Nackensteifigkeit, Brudzinski ++, Lasague +, Babinski neg. BDR, PSR, ASR normal. Ausgeprägter Dermographismus ruber. Temperatur 38,0. Lunge klinisch und röntgenologisch o. B., übriger Status o. B. Die Lumbalpunktion ergibt einen Druck von 40 cm H₂O, der Liquor ist trüb mit einem Stich ins Gelbliche, 453 Zellen, davon 338 Segm., Pandy +. Im direkten Ausstrich werden vereinzelte grampositive Diplokokken mit Kapsel gefunden, kulturell wird Pneumokokkus Typ 14 nachgewiesen. Das Blutbild ergibt 47.100 Leukozyten mit starker Linksverschiebung, keine Eos. Therapie: Penicillin während den ersten 3 Tagen endolumbal 20.000—35.000 E., auf 3—4 Einzeldosen verteilt (Lösung 1:1000), ferner intramuskulär bis 3200 E. pro kg Körpergewicht und Tag in 8 Einzeldosen, Elkosin bis 0,3/1 kg. Zu Beginn werden täglich 2—3 Lumbalpunktionen und auch tägliche Bluttransfusionen vorgenommen. Am 6. 4. wird eine Dauerinfusion angelegt. Nach zehnstündigem Spitalsaufenthalt ist Pat. vollkommen bewußtlos, die meningitischen Erscheinungen nehmen zu, die Zellzahl ist auf 9436 angestiegen. Nach weiteren zehn Stunden zeigt sich in der Wiedererlangung des Bewußtseins und in der erheblichen Besserung des Allgemeinzustandes bereits der Erfolg der Therapie. Abends nach Lumbalpunktion und intralumbaler P.-Injektion wieder blaß-zyanotisches, verfallenes Aussehen, Schüttelfrost. Am 7. 4. ist Pat. munter, plaudert, die Nackensteifigkeit ist schwächer als am Vortag. Am 9. 4. ist der Liquor noch trübe, Nackensteifigkeit +, Kernig +, Lasague +. Am 10. 4. (5 Tage nach Spitaleintritt) fiebert Pat. ab und die intramuskulären P.-Injektionen werden weggelassen. B. B. 11. 4.: 9400 Leukozyten. In den nächsten Tagen noch leicht intermittierendes Fieber, Besserung, seit 16. 4. fieberfrei. Die intralumbale P.-Therapie und die Elkosinbehandlung wird nach 13—14 Tagen abgesetzt, die Zellzahl ist nach 14 Tagen auf 88 zurückgegangen, die Nackensteifigkeit verschwand aber erst am 17. Behandlungstag. Weiterer Verlauf sehr gut. Die dreimal wöchentlich angelegten Liquorkulturen sind alle neg. Bei der Entlassung am 3. 5. ist der Allgemeinzustand ausgezeichnet. Die Liquorzellzahl beträgt 7. Neurologisch o. B.

Epikrise:

Mittelschwere Pneumokokken-Meningitis, Typ 14, eines Kleinkindes bei kräftiger Konstitution desselben, guter Abwehrlage und relativ geringer Keimzahl. Schönes Ansprechen auf die kombinierte P.-S. A.-Therapie. Besonders die Wirkung der intralumbalen P.-Medikation (total 277.000 E. endolumbal) war überzeugend. Sehr rascher und komplikationsloser Verlauf. 22 Punktionen, davon 4 Zisternepunktionen. Endolumbale Dosis bis 35.000 E. pro die zu Beginn, im Durchschnitt 21.000 E., i. m. Dosis bis 3200 E./1 kg, im Durchschnitt 2900 E. Elkosin bis 0,36/1 kg, im Durchschnitt 0,18. Total: 457.000 E. Penicillin und 31,25 g Elkosin in vierzehn Tagen.

Fall Nr. 11:

J. N. 4033/46, F. Max, 11 Jahre, 29 kg. Traumatische Pneumokokken-Meningitis Typ 21. Sprengung der Sutura temporalis rechts, Rißwunde an der Stirne. Schwere Con-

tusio cerebri. Kontusion der rechten Hüfte. Traumatische Nierenruptur rechts.

Der bäuchlings das Treppengeländer hinunter gerutschte Knabe stürzte 6 Meter tief in einen Schacht. Sternförmig eingerissener unterer Nierenpol rechts, so daß die Niere abgetragen werden mußte. Nephrektomie am 4. 1. 46. Erhält prophylaktisch Elkosin. Schwere Bewußtseinsstörung durch das Trauma, durch großen Blutverlust geschwächter Kreislauf. Bluttransfusion, Dauerinfusion. In den folgenden Tagen hohes Fieber. Am 7. 1. Ausbildung meningealer Symptome. Die Otoskopie ergibt eine wahrscheinliche Verletzung der rechten Gehörgangswand. Abends andauernder Brechreiz, Temperatur 40,4. Die Zisternenpunktion ergibt einen stark erhöhten Druck, der im Schwall kommende Liquor ist zuerst hämorrhagisch, dann trüb, Zellzahl von 13.000 (meist polymorph). Im direkten Ausstrich keine Mikroorganismen nachweisbar. Die angelegte Agarkultur ergibt später Pneumokokkus Typ 21. S. A.-Dosen am 7. 1. 46 6,0 g Elkosin, vom 8.—10. 1. höchste Elkosindosierung: 20,0 g pro die (= 0,7 g/1 kg!). Am 9. und 10. 1. außerdem Penicillin i. l., täglich 2×10.000 E., also durch nur 2 Tage. Am 10. 1. betrug die Zellzahl 566, die Kultur war noch pos., am 11. 1. fanden sich 188 Zellen. Zurückgehen der meningitischen Symptome innerhalb 10 Tagen, Kultur negativ am 16. 1. Allmählich reduzierte Dosierung des Elkosins, das am 6. 2. abgesetzt wird. Normaler Liquorbefund erst am 10. Februar. — Bei der Entlassung 21. 3. 46. neurologischer Status o. B.

Epikrise:

Mittelschwere Pn.-M., Typ 21 eines Schulkindes nach Sturztrauma, trotz Elkosinprophylaxe aufgetreten. Die Pneumokokken waren nur kulturell nachweisbar. Höchste S. A.-Dosierung (bis 0,7 g/1 kg) und 4 i. l. P.-Dosen à 10.000 E. an zwei Tagen führten zu einem raschen Rückgang der meningitischen Erscheinungen in 10 Tagen. Elkosin total 220,0 g an 32 Tagen (im Durchschnitt 0,24 g/1 kg). 14 Punktionen, davon 1 Zisternenpunktion. Komplikationsloser Verlauf der Meningitis, glatte Heilung.

Fall Nr. 12:

J. N. 9934/46, W. Hans-Rudolf, 7 Monate, 7,5 kg. Mit Cibazol anbehandelte Pn.-M. Typ 24. Ungewöhnlich benigner, subakuter Verlauf. Parotisschwellung. Mumpsmeningitisfehlendiagnose. Rachitis.

Bisher noch nie krank gewesener Säugling, normal entwickelt. Am 24. 4. 46 abends plötzlich 40,8 Temperatur. 3mal tgl. 1 Tabl. Cibazol. Am 26. apathisch, schläfrig, Temp. wieder über 40. Am 27. 4. Einweisung wegen „zerebraler Affektion“.

Eintrittsbefund am 27. 4. abends: Pastöser, graublasser Säugling, sieht ziemlich schwer krank aus. Sensorium frei, Fontanelle stark gespannt und sichtlich vorgewölbt, keine Nackensteifigkeit, Kernig und Lasègue neg., Dermographismus ruber +, P.S.R. ++, A.S.R. +, Bab. +, Mendelt +. Nebenbefund: floride Rachitis. L.P.: 242 Zellen, vorwiegend Segmentierte. Im Grampräparat keine Mikroorganismen nachweisbar. Im Blute Leukozytose von 16.400. Trotz des geringen Liquorbefundes wird zunächst — besonders wegen des Überwiegens der Neutrophilen — eine beginnende eitr. Meningitis angenommen und größte S.A.-Dosierung verordnet (0,5 g/1 kg Körperg.). Am 28. 4. rosiges Aussehen. Temp. 38,5. Ohrläppchen bds. abgehoben. Es besteht jetzt kein Zweifel mehr, daß ein Mumps vorliegt und man denkt an Mumpsmeningitis. Am 29. 4. Liquor: Pandy ++, Zellzahl 838, davon 823 Segm. Am 1. 5. starke nächtliche Unruhe, Erbrechen. Am 2. 5.: Die Diagnose Mumpsmeningitis wird immer frag-

licher. Der Liquorbefund mit überw. Segm., starker Eiweißvermehrung, vermindertem Zucker und pos. Tryptophanreaktion spricht für bakterielle Ätiologie. B.B.: 16.100 Leukozyt. Einsetzen der i. m. P.-Therapie (4000 E. 1 kg). Am 3. 5. ist die Fontanelle mächtig vorgewölbt. Schwerkrankes Aussehen. Ab 4. 5. tägl. 10.000—12.000 E. P. intralumbal. Zellzahl: 827, vorw. Segm. Am 6. 5. Parotisschwellung re. völlig zurückgegangen, li. noch deutlich. Am 8. 5. Temp. subfebril, P. i. m. weg, i. l. weiter. Die Zellzahl fällt schön. Am 9. 5. 62 Zellen. Bericht vom Hygieneinstitut, daß Pn.-Typ 24 gezüchtet wurde. Am 10. 5. jäher Fieberanstieg. Rezidiv? Bluttransfusionen am 11., 13. und 14. 5. Höhere Temp. bis 16. 5. An diesem Tag neuerlicher Beginn mit hohen P. i. m. Dosen (40.000 E. pro die = 5350 E/1 kg). Sichtbare Wirkung, rasche Abfieberung, Beibehaltung dieser Dosis durch 6 Tage, dann durch 5 Tage 30.000 E. i. m. p. d., durch 4 Tage 20.000 E., am 31. 5. P. i. m. ab. Letzte i. l. P.-Gabe schon am 20. 5. Liquor am 1. 6. kulturell steril. Durch einige Zeit anhaltende leichte, bedeutungslose Pleozytose, die nach Absetzen des P. verschwindet. Langsame Besserung des Allgemeinzustandes; Entwicklung eines Hydrozephalus (Kopfumfang von 44,2—45,5 cm). Die Fontanelle blieb sehr lange gespannt. Elkosin in allmählich reduzierter Dosierung bis 6. 6. Jetzt kein Auftreten eines Rezidivs. — Austrittsstatus vom 20. 6. 46: Gesund aussehendes Kind in gutem E. Z. Hat einen leicht vergrößerten Kopf im Verhältnis zu den anderen Körperteilen. Munter, lächelt gern, geistig normal, organisch o. B.

Epikrise:

Erste Säuglingsheilung einer Pn.-M. des Kinderspitals Zürich: Mit Cibazol anbehandelte Pneumokokken-Meningitis Typ 24 eines siebenmonatigen Säuglings mit florider Rachitis. Die Parotisschwellung führte zur später fallengelassenen Annahme einer Mumpsmeningitis. Einsetzen der P.-Therapie am 9. Tag der Erkrankung (6. Tag des Spitalaufenthaltes); Penicillin total 801.000 E. während 29 Tagen, davon 151.000 E. endolumbal an 15 Tagen (im Durchschnitt 10.000 E. i. l. pro die) und 650.000 E. i. m. an 21 Tagen, bis 40.000 E. p. d. (= 5350 E./1 kg, im Durchschnitt 4125 E./1 kg). Elkosin total 48,8 g (bis 0,5 g/1 kg, im Durchschnitt 0,16 g/1 kg) durch 41 Tage. 28 Punktionen, davon 1 Zisternenpunktion, 3 Bluttransfusionen. Trotz P. und S. A. anfänglich starke Verschlimmerung des klinischen Bildes und nur allmähliche langsame Besserung. Die intramuskuläre P.-Dosis wurde das erste mal zu früh abgesetzt: Rezidiv? Protrahierte, stufenweise Penicillin-Dosierung, langdauernde S. A.-Gaben. Kein weiteres Rezidiv. Ausbildung eines Hydrozephalus. Entlassung nach mehreren sterilen Liquorbefunden nach Absetzen der Chemotherapie.

Fall Nr. 13:

J. N. 6/46, K. Josef, 3 Monate, 5,5 kg. Pneumokokken-Meningitis Typ 16. 2 Rezidive. Caput obstipum mit Plagiozephalie.

Geburtstraumatisch Schiefhals; mit Kuhmilch ernährt und gut gediehen. Am 27. 4. 46 akut mit Fieber, Schnupfen und Husten erkrankt. Am 29. 4. Bronchitis, Behandlung mit Cibazolsuppositorien. Am 2. 5. fieberfrei. Am 4. 5. Verschlechterung, abends Temp. 38,5. Schief die Nacht gut durch, früh morgens Temp. 39, Schreien, Stöhnen, leichte klon. Zuckungen. Arzt denkt an Spasmophilie und spritzt Vi. De. Um 9.45 Uhr Einweisung wegen Meningitisverdacht.

Eintrittsbefund am 5. 5. 46: Schwerkrankes Aussehen, livide Gesichtsfarbe, steife Motorik. Opisthotonusstellung des Kopfes, Asymmetrie des Schädels; Fontanelle deutlich vorgewölbt. Rhinopharyngitis. Otoskopie: o. B., Dermographismus +++. Hypertonus der Muskulatur, aber keine Nackensteifigkeit, Kernig, Lasègue neg., Bab. +. Herz und Lunge klinisch o. B. Röntgenologisch, aber doch leichte hilifugale Pneumonie. Lumbalpunktion: wasserklarer Liquor, Druck nicht erhöht, Zellzahl 10. (Die damals angelegte Kultur ergibt jedoch später den Nachweis von Pneumokokken Typ 16!!). Im Blute hohe Leukozyten von 37.000. Therapeutisch: Stimulantia und 6×0,25 g. Elkosin. Nachmittags recht gutes Aussehen, geringe Blässe. Trinkt gut, zeigt lebhaft Motorik, fixiert nicht nachhaltig. Um 18 Uhr erschreckend blaß, vollkommen bewußtlos mit vorgewölbt pulsierender Fontanelle. Steife Körperhaltung. Der Tonus der rechten Seite enorm vermehrt. Um 20.15 Uhr klon. Krampfanfall des linken Armes und Beines, ton. Krampf im Facialisgebiet links. P. S. R. li. + + +, re. +. Um 20.45 Uhr nochmals Krampfanfall. Déviation conjuguée nach li. Die re. Seite bleibt steif, li. Arm und li. Bein klon. Zuckungen. Nach i. v. Injektion von hypertonischer Kochsalz- und Traubenzuckerlösung + 4 ccm 10% Kalzium deutliche Besserung des Befindens. 2500 E. Penicillin i. m. Um 23.45 Uhr wieder heftige klon. Zuckungen, nachdem seit 21 Uhr der Pat. tief bewußtlos war. Jetzt auch Zuckungen der rechten Körperhälfte. 5 ccm Kalzium i. v. nützen nichts. 2×30 ccm Traubenzucker rektal. Jetzige Vermutungsdiagnose wegen der geringen Pleozytose lautete Enzephalitis. Eine um 24 Uhr vorgenommene Entlastungspunktion ergibt zum allgemeinen Erstaunen einen ganz trüben Liquor mit 500 Zellen, fast ausschließlich Segm. Der Liquoreiter gerinnt nach kurzem zu einem gallertartigen Schlauch im Reagenzglas. Im direkten Ausstrich: sehr zahlreiche grampositive Diplokokken mit Kapseln. Diagnose: Pneumokokken-Meningitis. Jetzt (um 24 Uhr) massives Einsetzen der intralumbalen P.-Therapie (15.000 E., 1 : 1000). Um 4 Uhr, also nach 4 Stunden, sind im direkten Ausstrich bereits keine Mikroorganismen mehr zu finden! Um 9 Uhr ist die Zellzahl im Liquor auf 7600 gestiegen. Pat. sieht sehr blaß aus, scheint nicht mehr bewußtlos zu sein und hat keine Krämpfe mehr gehabt. Gesamtdosis des 6. 5.: 43.000 E. endolumbal (24 Uhr: 15.000 E. i. l., 4 Uhr: 5000 E. i. zist., 12 Uhr: 5000 E. i. zist., 16 Uhr 8000 E. i. l., 22 Uhr: 10.000 E. i. zist. (1 ccm = 1000 E.) und 30.000 E. i. m. (6×1 ccm, 1 ccm = 5000 E.). 7. 5.: Die Zellzahl steigt weiter an (bis 17.335), das Befinden ist sichtlich besser. 8. 5.: Nach der ziemlich schwierigen Zisternenpunktion sieht Pat. stundenlang sehr verfallen aus. Liquorkultur pos. Im Blute 12.600 Leuko. 9. 5.: Die Zisternenpunktion ist sehr schwierig. Jedesmal wird eine frische Blutung erzeugt. Nach jeder Punktion ist Pat. sehr mitgenommen. Trotzdem werden aus vitaler Indikation die tägl. i. l. P.-Injektionen durchgeführt. Neurologisch außer Muskelhypertonie o. B. 13. 5.: Pat. wird beim Schreien immer stark zyanotisch. Allgemeinzustand befriedigend. Die Z. P. gehen jetzt wieder viel besser. B. B. vom 14. 5.: 15.200 Leuko. Im Liquor auch kulturell keine Mikroorganismen nachweisbar. Am 18. 5. Zellzahl noch 160. Da man hofft, daß die Zellzahl weiter absinkt, wenn die Irritation durch P. i. l. aufhört, wird P. abgesetzt. Auch die S. A.-Dosierung ist sehr reduziert (0,75 gr pro die), nachdem man sie am 16. 5. überhaupt aufgeben wollte. 3 Tage später kündigt sich mit neuem Anstieg des Fiebers und der Zellzahl bereits das *Rezidiv* an. Fontanelle stark gespannt, Opisthotonus, nachmittags wieder Krämpfe. Ab 22. 5. tägl. 30.000 E. Penicillin i. m. (= 5450 E./1 kg) und 0,27 g/1 kg Elkosin, i. l. Dosis im Durchschnitt 10.000 E. pro die. Zellzahl vom 23. 5.: 15.360; die Kulturen sind wieder pos. Am 24. 5. ist im Sediment kein Erreger nachweisbar. B. B. vom 25. 5.: 4900 Leuko. Bemerkenswert ist, daß seit 28. 5. der Liquor immer auffallend blutig ist. Anhaltende Nackensteifigkeit und spastische Flexion der Beine. Am 1. 6. Liquorkultur noch pos., Liquorzellzahl 348. Ab 2. 6. fieberfrei. Am 4. 6. Kopfumfang 42 cm (+ 0,5 cm). 9900 Leuko.

Am 6. 6. sieht das Kind etwas zyanotisch aus. Fontanelle leicht gespannt. Man verzichtet vorläufig auf eine L. P. Der Zustand ist jedoch nicht dauernd und die Zyanose verschwindet nach wenigen Minuten. Man nimmt an, daß es sich hier wohl wieder um eine kleine Blutung handelt. Am 8. 6. deutlicher neuerlicher *Rückfall*. Zisternenpunktion: Liquor trüb, 2056 Zellen, davon 1000 Seg., 1056 Ly. Klinisch ist keine wesentliche Änderung festzustellen. Nackensteifigkeit gleich. Fontanelle nicht gespannt, Beine nicht mehr so steif zusammengezogen. Wechsel des Sulfonamids auf Diazil (0,36 gr/1 kg), Erhöhung der i. m.-Dosis auf 40.000 E., tägl. i. l. Injektionen weiter. Langsames Absinken der Zellen. Temp. ab 10. 6. subfebril. B. B. vom 14. 6.: 8750 Leuko. Von nun längsame progressive Besserung. Letzte P.-Gabe am 1. 7., Diazil ab 5. 7. *Entlassung* am 27. 7., nachdem die Liquorkulturen auch nach Absetzen der Therapie wiederholt neg. ausgefallen. Letzte L. P. am 22. 7. ergab einen klaren Liquor mit 6½ Zellen. Pat. sieht gesund aus, rosige Farbe. Keine Spur von Nackensteifigkeit mehr. Es besteht noch eine leichte Hypertonie der Beinmuskulatur. Kopfumfang 42,5 cm (+ 1 cm). P. S. R. + + bds.

Epikrise:

Pn.-M. Typ 16 eines dreimonatigen Säuglings, sehr schwere Form mit Krämpfen, 2 Rezidive in zirka 14tägigen Intervallen, denen das Kind jedesmal fast erlag. Die vorangehende Pneumonie wurde zu Hause mit S. A. wirkungsvoll behandelt, trotzdem Auftreten einer Pn.-M. Rechtzeitiges Einsetzen der Therapie am Beginn derselben. P.-Gesamtdosis 1,890.000 E. (448.000 E. endolumbal an 31 Tagen, intramuskulär 1,442.000 E., pro die im Durchschnitt 14.000 E. Höchste i. m. Tagesdosis 40.000 E. (= 7300 E./1 kg) im Durchschnitt 6.000 E./1 kg. S. A. total 86,6 gr. in 59 Tagen, in der akuten Phase bis 0,36 g/1 kg im Durchschnitt 0,27 g/1 kg. 55 Punktionen, davon 25 Z. P., 9 Bluttransfusionen. Blieb während vieler Tage in bedrohlichem Zustand. Zu rasches Absetzen der i. m. P.-Dosis und zu schnelle Reduzierung der S. A.-Dosis führten zum ersten Rezidiv. Das zweite Rezidiv, weniger gefährlich, konnte durch schlagartigen Wechsel und Hochdosierung des Sulfonamids sowie durch Steigerung der i. m. P.-Dosis auf 40.000 E. (= 7300 E./1 kg) bei gleichbleibenden täglichen P. i. l. Dosen beherrscht werden. Beibehaltung dieser Dosierung durch 12 Tage mit ganz allmählicher Reduzierung erzwangen schließlich die Heilung.

Ein lehrreicher Sonderfall war Fall 14, der eingeliefert wurde, während diese Arbeit entstand:

Fall Nr. 14:

J. N. 1528/46. K. Marcel, 8 Monate, 7,5 kg. Meningitis pneumococcica Typ 24. Fokale Pneumonie parakardial rechts. Bei der Aufnahme am 15. 10. 46 macht der pastöse Säugling, der bereits einige Tage zu Hause krank war, einen sehr schwerkranken Eindruck. Ist zyanotisch, apathisch, reagiert kaum auf Schmerzreize. Die Atmung ist sehr beschleunigt und hat einen stoßenden Charakter. Fontanelle stark gespannt und vorgewölbt, Nackensteifigkeit + + +, übrige Meningealzeichen +, schlechte Pupillenreaktion auf Licht, spastische Flexion der Beine, keine path. Reflexe. Lunge: parakardial re. Pneumonie (Rö. bestätigt). Die Lumbalpunktion um 18 Uhr ergibt einen trüben Liquor mit 1400 Zellen, Abstrich: Reinkultur von Pneumokokken, fast keine Leukozyten (Abb. 4). B. B.: 15.500 Leukozyten, starke Linksverschiebung.

Massives Einsetzen der Therapie (Abb. 9). Sofort 10.000 E. Penicillin i. l., endolumbale Tagesdosis (i. l., i. zist., subokz., per Fontanelle) 12.500 E., parenterale Tagesdosis (i. v. mit Dauerinfusion) 10.000 E./1 kg; Elkosin 0,3/1 kg. 6 Stunden nach Einführung der erwähnten 10.000 E. P. i. l. konnten wir fast keinen Erreger finden (Abb. 5) und nach 12 Stunden eine schöne leukozytäre Reaktion feststellen (Abb. 6). Anstieg der Zellzahl bis über 3000, um in den folgenden Tagen auf 200 zu sinken. Besserung des klinischen Bildes im Laufe des 16. 10. Um 12 Uhr Fontanellenpunktion li. 2500 E. (= 2,5 ccm). In der Nacht zum 17. 10. Auftreten von Krämpfen, die bis zum Tod (nach 72 Stunden Spitalsaufenthalt) trotz aller Maßnahmen ohne Unterbrechung anhielten.

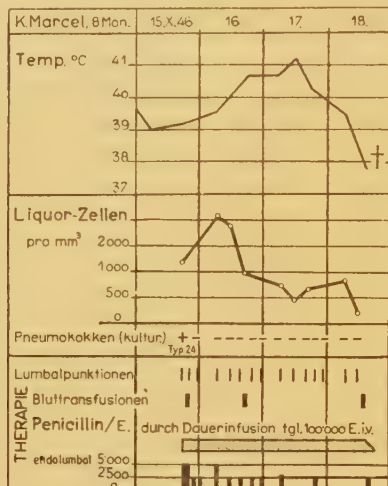


Abb. 9. Fall 14: Trügerisches Absinken der Liquorzellzahl. Das i. l. eingeführte Penicillin erreichte nur ungenügend die wichtige Stirnhirnregion.

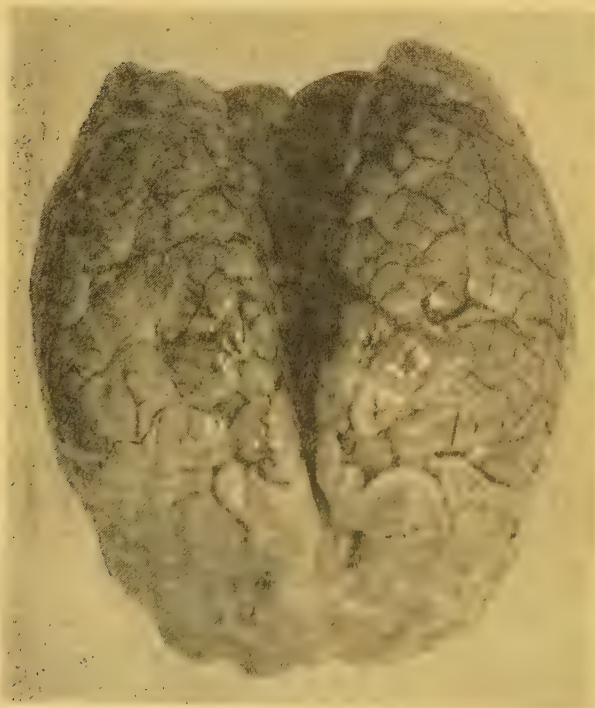


Abb. 10. Fall 14: Die Autopsie zeigt die Lokalisation der eitrigen Meningitis nur über beiden Stirnlappen, basilar und okzipital vollständig frei.

Autopsie: Lokalisation der eitrigen Meningitis nur über beiden Stirnlappen, li. weniger als rechts, basal und okzipital vollständig frei (Abb. 10). Schwerstes toxisches Bild der Parenchyme.

Epikrise:

Die zweite eingesandte Liquorkultur war bereits nicht mehr aufgegangen (in vitro andauernde Wirkung des P. zu berücksichtigen). Absinken der Zellzahl, trotzdem fand sich eine schwere Vereiterung beider Frontallappen, linksseitig, wo P. durch die Fontanelle eingeführt worden war, waren die eitrigen Veränderungen weit geringer. Es ist demnach anzunehmen, daß das endolumbal so wirksame P. anscheinend nicht die gewünschte gleichmäßige Verteilung nimmt, vor allem, daß es nur ungenügend zur Stirnhirnregion gelangt, wo eine beliebte Lokalisation der Pn.-M. ist. Auch andere Autopsiebefunde, besonders Fall Nr. 5 bestärken diese Vermutung. So wurde von Schwarz in Mailand darauf hingewiesen, daß i. l. eingeführtes P. schlecht steigt. Es ist wahrscheinlich, daß manches Rezidiv, wenn der Liquor bereits steril war, von abgesackten fibrinösen Eiterherden in dieser schwer zugänglichen Region seinen Ausgang nimmt. Die Forderung, die endolumbale P.-Dosis abwechselnd von verschiedenen Punkten (i. l., i. zist., durch die Fontanelle mit langer Nadel) zu applizieren, wird dadurch unterstrichen. Wenn wir die schwere Prognose betrachten, wäre sogar eine Trepanation des Os frontale zur lokalen P.-Verabreichung zu überlegen.

Das ungewöhnlich schwere toxische Bild der Parenchyme bei diesem Fall mag auch den Einwurf zu bedenken geben, ob eine so schlagartige Vernichtung der Keime, die zwar klinisch imponierend ist, mit raschem Freiwerden der Pneumokokkentoxine durchaus im Interesse des Patienten liegt.

Es lautet demnach das Schema nach Prof. Fanconi (eine gewisse Variationsbreite je nach klinischem Eindruck versteht sich von selbst):

Spezifische Therapie:

I. PENICILLIN:

- lokal: Endolumbale Tagesdosis 10.000—25.000 E., davon 1. Dosis 5000—10.000 E., die weiteren Dosen 4 mal je 2500 E. abwechselnd i. l., subocc., und per Fontanelle (Verdünnung 1:1000 oder lieber 1:500). Diese Dosen sind nach unseren Erfahrungen völlig ausreichend. Bei Tagesdosen über 25.000 E. wird zur Vorsicht geraten! (Fall Nr. 5, 7 und 8.)
- allgemein: Parenterale Tagesdosis 5000—10.000 E./1 kg. Körpergewicht i. m. zwei- oder dreistündlich, in den schwersten Fällen mit i. v. Dauerinfusion. Bei Säuglingen relativ höhere Dosierung.

II. SULFONAMIDE: Elkosin, Cibazol, Diazil. 0,2—0,3 g/1 kg Körpergewicht.

Allgemeintherapie:

Intensive Kreislaufstimulation, Bluttransfusionen (Überwachung des Blutbildes), Vitaminzufuhr, allgem. kräftig. Maßnahmen.

Rechtzeitiges, schlagartiges Einsetzen

Beibehaltung dieser Initialdosierung, bis das schwere klinische Bild sich stark gebessert hat.

Reihenfolge des Abbaus und Absetzens: P. endolumbal, P. parenteral, Sulfonamide.

Nach der ersten hohen Dosierung rascher Abbau des P. e. l. Häufige Lumbalpunktionen weiter. Langes Beibehalten eines hohen P.-Blutspiegels (ca. 5000 E./1 kg pro die) durch mindestens 1—2 Wochen nach Absetzen der endolumbalen Gaben. Abbrechen schon 1 bis wenige Tage nach der Entfieberung ist zu früh. Desgleichen lange Beibehaltung des erwähnten S. A.-Spiegels. Bei Exanthem, Unverträglichkeit oder anscheinend nicht genügender Wirksamkeit Wechsel des S. A.-Präparates und schlagartige Hochdosierung (meist gleichzeitig Bluttransfusion nötig). Koupierung eines beginnenden Rezidivs dadurch möglich (Fall Nr. 9).

Ganz langsamer, allmählicher stufenweiser Rückgang in der Dosierung. Diese Maßnahmen gemeinsam sichern weitmöglichst gegen ein Rezidiv oder einen chronisch-rezidivierenden Verlauf.

Entlassung erst nach 2 sterilen Liquorbefunden ohne jede Chemotherapie.

*

Zusammenfassung

Die Pneumokokken-Meningitis ist die häufigste Form der eitrigen Hirnhautentzündung außer der Meningitis epidemica und der Pfeiffer-Meningitis. Ihre Entstehung, der Infektionsweg, die typische Anamnese, die Rolle der banalen Erkältungen werden kurz besprochen, die nachweisbar sekundären und die anscheinend primären Formen unterschieden. Der typische Verlauf ist stürmisch und führt in wenigen Tagen zum Tode, ein subakuter Verlauf selten. Das Säuglingsalter ist weitaus am häufigsten befallen und hat die schlechteste Prognose.

Pathologisch-anatomisch ist eine Bevorzugung der Hirnkonvexität festzustellen, von besonderer Bedeutung ist die Stirnhirnregion. Es wurden 101 Fälle vom Jahre 1911 bis heute berücksichtigt, in den beiden letzten Jahren eine merkliche Zunahme verzeichnet. Die Erkrankung weist einen Frühjahrs-

gipfel im März auf, das männliche Geschlecht ist mehr als doppelt so häufig befallen als das weibliche.

Die Erfolge vor Einführung der Sulfonamide (62 Fälle, 1 Heilung), in der S. A.-Ära (25 Fälle, 3 Heilungen, alle mit Rezidiv) und mit der kombinierten S. A.-P.-Therapie (14 Fälle, 5 Heilungen, davon 2 mit Rezidiven) werden verglichen: der Fortschritt ist ersichtlich. Mit P. verzeichneten wir die ersten 2 Säuglingsheilungen. In unserem Material sind Typ 1 und 14 besonders häufig, Heilungen nur in der X-Gruppe und eine besonders große Virulenz von Typ 1 und 3 festzustellen. Unsere Heilungen vor Einführung des Penicillins werden besprochen, die S. A.-P.-Therapie kurz theoretisch begründet, auf die Wirkungsweise des P., seinen erforderlichen Blutspiegel, die Durchgängigkeit der entzündeten Meningen für P. in wenigen Worten eingegangen. Rechtzeitiges, schlagartiges Einsetzen mit hohen Dosen ist die Bedingung des Erfolges. Daraus erhellt die Wichtigkeit der Frühdiagnose, auf die Bedeutung der Abwehrlage des Organismus und der Erregervirulenz wird hingewiesen. Die moribunden Fälle sind nicht zu retten (Besprechung der 8 Fälle). Eine neue Feststellung wurde gemacht: bei 3 Fällen, die endolumbale Tagesdosen von über 25.000 E. P. erhalten hatten, wurden bei der Sektion des Gehirns und Rückenmarks Hämorrhagien beobachtet. Die wahrscheinliche Kausalität und die bisher bekannten geringen Nebenwirkungen des endolumbal verabreichten P. werden erörtert.

Im Kindesalter wird eine raschere P.-Ausscheidung als bei Erwachsenen vermutet; über den optimalen Effekt der P.-Dosierung und ihre Problematik diskutiert. Unser therapeutisches Vorgehen wird an Hand der fünf letzten Heilungen ausführlich geschildert, die Wirksamkeit des S. A.-Wechsels, die schlagartige Wirkung der endolumbalen P., die Bedeutung genügend hoher, langandauernder parenteraler P.-Dosen aufgezeigt. Die Problematik der Verhinderung eines Rezidivs, der Elkosinprophylaxe, die vermeidbaren Fehler, die Rezidivgefahr bei zu raschem Abbau, die Reihenfolge des stufenweisen Absetzens und die Wichtigkeit der Allgemeintherapie werden eingehend besprochen. Das endolumbal applizierte P. nimmt anscheinend nicht die gewünschte gleichmäßige Verteilung, steigt schlecht und erreicht nur ungenügend die wichtige Stirnhirnregion: daher wird betont gefordert, die e. l. Dosis abwechselnd von verschiedenen Punkten (i. l., i. zist. und per Fontanelle) zu applizieren.

Die Arbeit schließt mit einem Behandlungsschema nach Prof. Fanconi.

Literaturverzeichnis: Ärztl. Monatshefte f. berufl. Fortb., 1946, 8. — Fanconi, Schw. med. Wschr., 1938, 929. — Feer, Lhb. der Kinderheilk., 1941, Verlag Fischer, Jena. — Glanzmann, Schw. med. Wschr., 1943, 587. — Gasser, Diss., Zürich 1938. — Gasser, Helv. Paed., Acta 1945, 165. — Grüniger, Penicillin, Verlag H. Huber, Bern 1946. — Hall, Uhr, Ravenil, zit. nach Merkle. — Hall u. Mitarbeiter, J. Amer. M. Assn., 1946. — Hegglin, Die Chemotherapie der Pneumonien, Verlag Georg Thieme, Leipzig 1942. — Heilmann, zit. nach Löffler u. Hegglin. — Hewell, Mitchell, zit. nach Merkle. — Horland, Diss., Zürich 1936. — Kolmer, Penicillin Therapy, Verlag Appleton-Century, New York. — Levaditi, Presse méd., 1945, Nr. 6, 69. — Löffler u. Hegglin, Schw. med. Wschr., 1945, 425. — Merkle, Schw. med. Wschr., 1944, 692. — Miller, J. of Pediatrics, 1946, 671. — Presse méd. 1946, Nr. 34,490 (Congrès de la Pénicilline). — Rammelkamp u. Keefer, Am. J. Med. Sc., 1943, 205, 342. — Rosenow, zit. nach Hegglin. — Schnitzer, Proceedings of the Rud. Virchow Med. Soc., 3, 61 (1944). — Schwarz, Tiene u. Mallardi, Med. Ital., 1946, 173. — Wettstein u. Adams, Schw. med. Wschr., 1945, 613. — Wiskott, Jahrb. f. Kinderheilk., 1932, Beiheft 32.

Es bleibt mir das große Bedürfnis, dem hochverehrten *Herrn Prof. Dr. G. Fanconi* für die Überlassung des Themas und Krankengutes dieser Arbeit sowie für die wohlwollende Förderung derselben meinen herzlichsten tiefen Dank auszusprechen. Ebenso danke ich *Herrn Oberarzt Dr. C. Gasser* und *Herrn Dr. E. Rossi* für ihre tätige Unterstützung und stets bereite kollegiale Hilfe.

Curriculum vitae.

Geboren am 25. September 1921 in Mies, C.S.R., besuchte ich die Volksschule und das Gymnasium in Wien, wo ich im Frühling 1939 mit Auszeichnung maturierte. Dann begann ich das Studium der Medizin an der Universität Wien, wo ich im Jänner 1941 meine vorklinischen Prüfungen ablegte. Mein Studium wurde hierauf durch den Militärdienst unterbrochen, während welcher Zeit ich auch in mehreren Lazaretten Verwendung fand. Im Jahre 1943 konnte ich meine medizinischen Studien an den Universitäten Wien und Innsbruck fortsetzen und bestand das österreichische Staatsexamen im Sommer 1945 summa cum laude. Theoretische und praktische Ausbildung genoß ich bisher an den Kliniken und Instituten der Universitäten Wien, München, Innsbruck und Zürich.

